

13 May

日本国特許庁 PCT/JP03/14024
JAPAN PATENT OFFICE

02.12.03

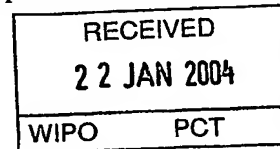
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年11月 1日
Date of Application:

出願番号 特願2002-320570
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2002-320570]

出願人 長主 陽一朗
Applicant(s):

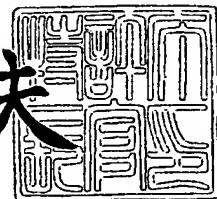


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月 7日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY 出証番号 出証特2003-3108930

【書類名】 特許願

【整理番号】 P131112514

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県厚木市幸町 9-15

 【氏名】 長主 陽一朗

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都練馬区豊玉上 2-46

 【氏名】 相澤 信

【発明者】

 【住所又は居所】 熊本県熊本市春日 2-9-37

 【氏名】 野中 正一

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都葛飾区亀有 1-22-9

 【氏名】 長主 正也

【発明者】

 【住所又は居所】 熊本県下益城郡松橋町松橋 1357

 【氏名】 長尾 忠知

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都三鷹市中原 2-1-5

 【氏名】 星合 敏久

【特許出願人】

 【識別番号】 596038401

 【住所又は居所】 神奈川県厚木市幸町 9-15

 【氏名又は名称】 長主 陽一朗

【代理人】

 【識別番号】 100114100

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 米田 昭

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 081618

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0200766

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書**【発明の名称】 細胞賦活剤、細胞賦活剤製造方法及びその装置****【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

L-乳酸液中に不活性ガスを直接噴射しつつ昇温して脱水重合して得られた環状重合乳酸からなる細胞賦活剤。

【請求項 2】

容器中に触媒非存在の L-乳酸液を導入する工程と、
前記 L-乳酸液中に不活性ガスを直接噴射しつつ、L-乳酸の沸点を超える温度まで段階的に昇温して脱水重合して環状重合乳酸を得る工程と、
得られた環状重合乳酸を前記容器から排出する工程と、
からなる細胞賦活剤の製造方法。

【請求項 3】

前記 L-乳酸液中に不活性ガスを直接噴射することにより、前記 L-乳酸液を攪拌することを特徴とする請求項 2 に係る細胞賦活剤の製造方法。

【請求項 4】

前記 L-乳酸の沸点を超える温度まで段階的に昇温して脱水重合するに際し、段階的に減圧することを特徴とする請求項 2 又は請求項 3 に係る細胞賦活剤の製造方法。

【請求項 5】

L-乳酸投入口、不活性ガス噴出管取付口及び環状重合乳酸取出口を有する容器本体と、
前記容器本体内の L-乳酸中に不活性ガスを直接噴出する不活性ガス噴出管と、
前記容器本体内の L-乳酸を加熱する加熱器と、
を有する細胞賦活剤製造装置。

【請求項 6】

前記細胞賦活剤製造装置は、内部に冷却器を有し、一端が前記容器本体に他端が真空ポンプに接続された熱交換器を具備し、前記熱交換器は下方に蒸発水取出口が設けられた蒸発水貯留部を有するものであることを特徴とする請求項 5 に係

る細胞賦活剤製造装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、細胞を活性化するための細胞賦活剤、細胞賦活剤製造方法及びその装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

本発明者は、1982年に、一つの現象として、癌細胞を培養した上澄みの培養液が癌細胞の生育を抑制することを発見し、この培養液中に存在する物質を探索した結果、その物質が環状重合乳酸であることを究明した者である。

爾来本発明者は、この環状重合乳酸は腫瘍に薬効があるとの観点から、他の研究者と協力して、幾多の研究成果を挙げてきている。

これらの研究成果のうち、過去に特許出願したものとしては例えば、特開平05-310581号公報、特開平06-336427号公報、特開平07-233061号公報、特開平09-227388号公報、特開平10-130153号公報、特開2000-072680号公報がある。

【0003】

前記特開平05-310581号公報、特開平06-336427号公報に記載されたものは、縮合度が5～23のL-乳酸直鎖状縮合物と縮合度が2～15のL-乳酸環状縮合物との混合物よりなる、特にヒト子宮頸部癌、ヒト口腔底癌、マウス肺癌、吉田肉腫、ウサギ肝癌、ヒトの胃癌、甲状腺癌、肺癌、子宮癌に適したヒトを含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤である。

【0004】

前記特開平号07-233061公報に記載されたものは、縮合度が3～25のL-乳酸直鎖状縮合物と縮合度が2～15のL-乳酸環状縮合物との混合物を含む反応液を得るプロセスを含むヒトを含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制作用を有する経口摂取剤の製造方法である。

【0005】

前記特開平09-227388号公報に記載されたものは、縮合度9～19の環状及び直鎖状の混合L-乳酸オリゴマーを主成分とする大腸癌、食道癌及び乳癌より選ばれた癌に用いる抗悪性腫瘍剤である。

【0006】

前記特開平10-130153号公報に記載されたものは、縮合度3～19の環状及び直鎖状の混合ポリL-乳酸を主成分とする大腸癌、食道癌及び乳癌より選ばれた癌に用いる抗悪性腫瘍剤である。

【0007】

前記特開2000-072680号公報に記載されたものは、環状型と鎖状型のオリゴマー物質であって、化学組成がそれぞれ $(C_3H_4O_2)_z$ 及び $\{ (C_3H_2O)_z - H_2O \}$ (ここで $z = 2 \sim 23$) であり、分子構造がジグザグ環状構造とクラスレート状のほぼジグザグC文字形鎖状構造の2種類からなる免疫機能調節剤である。

【0008】

さらに、本発明者が関与するものではないが、特開2000-239171号公報に記載されたものは、縮合度3～19の環状及び鎖状の混合ポリL-乳酸を含有してなる癌患者の経口QOL改善剤である。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

上記各公報に記載された発明はいずれも、特定の範囲の縮合物である直鎖型と環状型の混合ポリL-乳酸が、特定の疾患に有効であるとの観点に立って創作されているものである。

本発明者はその後の数年の研究の結果、かかる観点が果たして正しかったのか否か、原点に立ち返って検証してみる必要があるとの認識に至ったものである。

【0010】

本発明は、前記認識のもとに進められた成果であって、不特定の固体の不特定の細胞に対して賦活作用のある、すなわち、種特異性のない細胞賦活剤を提供することを目的とするものである。

同時に、細胞賦活剤製造方法とその装置を提供することを併せて目的とするもの

である。

【0011】

【課題を解決するための手段】

上記の目的の達成のため、本発明の細胞賦活剤は、L-乳酸液中に不活性ガスを直接噴射しつつ昇温して脱水重合して得られた環状重合乳酸からなる細胞賦活剤とした。

【0012】

また、容器中に触媒非存在のL-乳酸液を導入する工程と、前記L-乳酸液中に不活性ガスを直接噴射しつつ、L-乳酸の沸点を超える温度まで段階的に昇温して脱水重合して環状重合乳酸を得る工程と、得られた環状重合乳酸を前記容器から排出する工程と、からなる細胞賦活剤の製造方法とした。

【0013】

さらに、前記L-乳酸液中に不活性ガスを直接噴射することにより、前記L-乳酸液を攪拌することを特徴とする細胞賦活剤の製造方法とした。

【0014】

さらにまた、前記L-乳酸の沸点を超える温度まで段階的に昇温して脱水重合するに際し、段階的に減圧することを特徴とする細胞賦活剤の製造方法とした。

【0015】

細胞賦活剤製造装置については、L-乳酸投入口、不活性ガス噴出管取付口及び環状重合乳酸取出口を有する容器本体と、前記容器本体内のL-乳酸中に不活性ガスを直接噴出する不活性ガス噴出管と、前記容器本体内のL-乳酸を加熱する加熱器とから構成した。

【0016】

また前記細胞賦活剤製造装置は、内部に冷却器を有し、一端が前記容器本体に他端が真空ポンプに接続された熱交換器を具備し、前記熱交換器は下方に蒸発水取出口が設けられた蒸発水貯留部を有するものであることを特徴としている。

【0017】

【発明の実施の形態】

実際の使用に供するために、液状の環状重合乳酸を所定の濃度となるように適切

な溶媒に無菌的に溶解または懸濁して注射用製剤とする。

経口剤として使用する場合は、乾燥処理した原粉末をそのままの状態でも使用可能であるが、本物質の特性を考慮し、乳酸カルシウム、炭酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール等が添加される。また、他の薬理作用物質との混合物として組成された状態でも摂取可能である。剤型も散剤、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル、懸濁剤、乳剤などの形態に製剤化でき、また、環状重合乳酸が固化する前にプロピレングリコール等の溶剤に溶解して軟膏とすることもできる。

【0018】

【実施例】

以下、本発明の具体例として、若干の実施例を述べるが本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

＜製造装置＞

支持枠 1 に載置されたマントルヒータ 2 内に収容された、容積 50 リットルの球形容器本体 3 の肩部には、平面視 4 等分位置にそれぞれ、L-乳酸投入口 4、温度計挿入口 5、窒素ガス直噴ノズル挿入口 6、排気口 7 が前記順序で配置されている。球形容器本体 3 の下端部には、重合乳酸の取出口 13 が設けられている。前記マントルヒータ 2 の発熱量は、4.2 kW・h とされている。

【0019】

球形容器本体 3 の側方に隣接して蒸留塔 8 が配設されており、この蒸留塔 8 上端部は、冷却トラップ装置を経由して真空ポンプに接続され、その下端部は、蒸留水を貯留し排水する蒸留水貯留部 9 とされている。前記冷却トラップ装置は図示しないが、蒸留塔から排気される水蒸気や有害蒸気を真空系内で効率よく捕集し、真空ポンプへの蒸気の吸入量を大幅に減少させるものであるから、真空ポンプの寿命を延ばすために設置するのが望ましい。真空ポンプは、容器本体 3 内を少なくとも 0.5 kPa まで減圧する能力を持っているものが使用される。10 はドレインバルブである。

【0020】

球形容器本体 3 の排気口 7 と蒸留塔 8 下端部の蒸留水貯留部 9 の肩部とは、接続管 11 にて接続されており、蒸留塔 8 の内部には、その両端が冷却水循環装置に

接続された冷却コイル 12 が収納されている。この冷却水循環装置は、温度調節範囲 $-10 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 、冷却能力 $2440 \sim 2900\text{w}$ 、最大流量 $24.5 \sim 28\text{ l/min}$ のものが使用される。

球形容器本体 3 内には、温度計 14 と窒素ガス噴出ノズル 15 が、その基部を前記それぞれの挿入口 5, 6 に挿入固定しその先端部を球形容器本体 3 の内壁近くに臨む位置に配設されている。

【0021】

窒素ガス噴出ノズル 15 の基部は、図示しない液化窒素ポンベと可撓管を介して連結されている。そして、液化窒素ポンベから気化した窒素ガスが、窒素ガス噴出ノズル 15 の先端から流量 $1 \sim 2\text{ l/min}$ で球形容器本体 3 内の反応液に直接噴射され、窒素ガスの噴出流そのものが反応液を攪拌することとなるから、反応液に充分に不活性ガスを供給することができる。この不活性ガスの流量は要するに、反応液が球形容器本体内で突沸しない程度に供給すればよい。

このように、本発明は、反応液に窒素ガス噴出ノズルから直接窒素ガスを噴出する構成としたから、従来の実験室規模での縮合反応を、大容量で進めることができるようになり、工業レベルでの生産が可能となった。

さらに、攪拌機は本発明においては不要とすることができた。

【0022】

真空ポンプによって吸引され容器本体 3 内の L-乳酸液中から蒸散し、蒸留塔 8 内を通過する空気に含まれる水蒸気は、冷却コイル 12 によって冷やされて結露して蒸留水貯留部 9 に貯められる。蒸留水貯留部に貯まった蒸留水は、ドレインバルブ 10 より排出される。

【0023】

<製造例>

マントルヒーター 2 に収めた球形容器本体 3 に、L-乳酸を容器本体の上方に若干余裕のある程度、例えば 30 数リットルを入れる。

次いで、この L-乳酸中に窒素ガス噴出ノズル 15 から窒素ガスを 2 l/min 直接噴射し、この窒素ガス噴出ノズル 15 からの噴射流により L-乳酸の攪拌を行いつつ、前記マントルヒータ 2 に通電して、約 150°C になるまで 5～7 時間

減圧加熱して遊離水を溜去し、次いで、更に減圧して4～5時間加熱して180℃まで昇温し、最後に200℃になるまで加熱し反応生成物である環状重合乳酸を得た。

【0024】

得られた環状重合乳酸は50～60℃にて粘っこく固まるので、100℃前後に冷えた段階で球形容器本体3の取出口13から取り出す。

注射用製剤とするときは、これを所定の濃度となるように適切な溶媒に無菌的に溶解または懸濁した。

また、経口剤として使用するときは、この原液が固化する前に、乳酸カルシウム、炭酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール等を添加して板状に固化させ、固化した板状物を粉碎し30メッシュ以下の粉末にして、乾燥の上保存した。さらに、他の薬理作用物質との混合物として組成された状態でも摂取可能である。

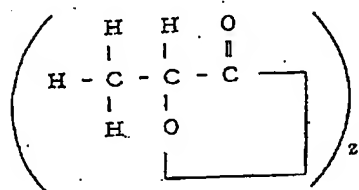
剤型も散剤、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル、懸濁剤、乳剤などの形態に製剤化でき、また、環状重合乳酸が固化する前にプロピレングリコール等の溶剤に溶解して軟膏とすることも可能である。

【0025】

環状型重合物の化学構造式を化1に示す。

【化1】

CR型構造 $(C_3H_4O_2)_n$



【0026】

このことから、本発明者は、本物質を環状重合乳酸 (Cyclic Poly-lactate; CPL) と命名した。CPL分子は、コンピューターモデルを用いた分子動力学のエネルギー計算に基づくと、低重合度では中空のジグザグ閉鎖環状リング構造を示しているが (図1)、高重合度では閉鎖系長楕円形リングが

C字型のように曲がっているジグザグ構造を示し（図3）、環状と鎖状の両特性を有している。

【0027】

<ヒトの服用例>

（脾臓ガン）

ガン細胞が大動脈に巻き付いている状態で、治療も不可能と考えられた脾臓ガン患者が、CPL 30 g/day服用。服用後1ヶ月半くらいで元気を回復した。

【0028】

（胃ガン）

男性、胃ガン肝臓に転移、肝臓に移転したガン無数に散在。CPLを2週間服用、肝臓に大小無数あったガン塊すべて壊死。

【0029】

（胃ガン）

精密検査の結果、胃ガン発見、早急に摘出手術を施術、子児頭大のガン除去。他に腹腔内点在。余命3～6月。CPLを5ヶ月間10 g/day服用、現在に至るも再発の兆候なし。

（胃ガン）

75歳男性、脾臓、腹膜に転移。末期状態にて手術不可能、CPLを150日間30 g/day服用、現在良好に推移中。

【0030】

（卵巢嚢腫）

子宮筋腫で子宮を摘出された40歳の患者の例。この患者は、お産の際帝王切開で、2回開腹手術を行っている。最近、異常出血が続いていたため、ガン検診をしたところ、同時に行った超音波検査で、卵巢に約5センチの卵巢嚢腫が発見された。しかも、嚢腫内の一部に突出部位があり、悪性であることが疑われた（写真①）。

そこで、検査から手術へと至る過程でCPL 30～40 g/dayを服用した。数日経過後の超音波検査での卵巢嚢腫の大きさは、約4センチにまで縮小していた（写真②）。

そして、後日の手術前のMRI検査で、卵巣にあったはずの嚢腫が完全に消失しており、手術の必要はなくなっていた（写真③）。

【0031】

（卵巣嚢腫）

結婚を間近に控えた32歳の女性、それほど悪性とは思えなかったが、超音波検査で卵巣が6センチほど腫れているのがわかり（写真④）、痛みを訴えていたことから、ホルモン異常が原因であることを考慮して2～3週間様子をみた。その後検査をすると、6.5センチとますます腫れていた（写真⑤）。そこで、今後の手術も予定に入れ、2週間CPLを服用した。そして、超音波検査をしてみると、6.5センチまで腫れていた嚢腫が4センチ弱になっていた（写真⑥）。さらに飲み続けて2週間ほどが経ったときの検査では、卵巣の腫瘍が完全に消滅していた（写真⑦）。

【0032】

（子宮・卵巣ガン）

44歳女性、2年前、子宮摘出、卵巣・卵管切除後、化学療法3回施行その後再発。入院時、腸閉塞状態でイレウス管挿入し腸液・ガスを排出。経口摂取不可能のため右鎖骨下静脈に、中心栄養チューブ挿入。下腹部に腫瘍があるため人口肛門及び尿管チューブつける。CPL 2g/回摂取後人工肛門部より排便。翌日よりCPL 4～6g/day摂取続ける。排ガス・排便、尿量も増し飛躍的效果を示す。3日後イレウス管抜去、7日後にはイレウス症状マイナスのため、経口摂取（CPL 15～20g/day）、食事を開始。癌性疼痛も和らぎ、食事も3分～5分～7分～全ガユへと固形物が取れるようになる。3月後に退院。その後再イレウス症状もなく良好に推移。

【0033】

（肝臓ガン）

男性、CPLを150日間20g/day服用。完治状態。

（肝硬変由来の肝臓ガン）

男性、CPLを210日間20g/day服用。完治状態。

【0034】

(乳ガン)

摘出手術後、目に転移。210日間20g/day服用。現在良好に推移中。

(乳ガン)

50歳、骨髄に転移。CPLを210日間20g/day服用、腫瘍マーカーが200から5に低下。

【0035】

(膀胱ガン)

男性、切除手術5回施術後、CPLを50日間20~30g/day服用。検査の結果異常はなく、再発も認められない。

(膀胱ガン)

57歳男性、CPLを270日間40~50g/day服用、現在経過観察中、末期状態から軽減。

【0036】

(喉頭ガン)

65歳男性、CPLを150日間20g/day服用、完治。

【0037】

(舌がん)

25歳女性、CPLを120日間20g/day服用、完全に消滅。

【0038】

(肺ガン転移リンパ腫)

71歳男性、CPLを180日間15g/day服用。現在良好に推移中。

(鎖骨下リンパ腫)

女性、CPLを90日間50g/day服用。CA15が70から20.3へ、CEAが20.4から5.4へ低下。

【0039】

(頸部悪性リンパ腫)

39歳男性、CPLを360日間20g/day服用、完治。

(大腸ガン)

60歳女性、2cm大(2~3期)腫瘍数個発見。CPLを150日間20g以

上/d a y服用したところ、2週間で腫瘍消滅。5ヶ月後の検査でも異常を認めず。

【0040】

(白血病)

50歳女性、CPLを170日間15~20 g/d a y服用、完治。2年後の現在まで再発を認めず。

(白血病)

66歳男性、CPL15 g/d a yを5ヶ月間服用、完治。

(白血病)

63歳男性、CPLを220日間15 g/d a y服用、完治。

【0041】

(副作用及び疼痛抑制)

通常は、代謝機能が衰えている老人の場合、薬剤を大量に摂取すると副作用がでて危険を招くことが少なくない。しかし、CPLは78歳という高齢の子宮頸ガンの患者が10 g/d a y服用しても、全く副作用がないことが確認された。また、ガンが進行した患者は疼痛を訴えるようになるが、CPLを摂取すると、急速に痛みが消えていくことも確認された。

当該患者はガン闘病の時期には強烈な痛み止めを飲んでしたが、CPLを服用するようになってからは、その痛み止めがごく一般的な鎮痛剤ですむようになったことからみて、CPLには、かなりの除痛効果があると考えられる。

【0042】

(子宮内膜症)

40歳女性、激しい月経痛(過多月経)あり、CPL10 g/d a y内服、次の月経時の痛み軽減、過多月経症状も改善。この効果は、他の10数名の患者においても共通して認められる。また、この効果が少ない患者においても、少なくとも、鎮痛剤の服用量が減少している。さらに、腫瘍マーカーのCA125も正常化している患者が多い。

【0043】

(不妊症)

37歳女性、月経痛、及び子宮内膜症により検診、卵巣に脳腫あり、月経時以外にも下腹痛があったためCPL 6 g/day内服、2～3日で痛みが取れ体調も良好。子宮内膜症の症状改善後、自然受胎。

以後不妊治療にCPLを用いたところ6～9 g/dayで顕著な効果が認められ、10人服用中、8人が妊娠に至る。

【0044】

(糖尿病・リウマチ・高血圧)

80歳女性、CPLを30日間15 g/day服用、服用量を20 g/dayに増やして経過を観察したところ、透析の必要性を認めず。

【0045】

(C型肝炎)

60歳男性、CPLを16ヶ月間20 g/day服用、状態は良好、肝臓の影が消滅。

【0046】

(小児喘息・アトピー性皮膚炎)

1歳男児、通常の粉剤を飲料水に溶解し幼児が服用可能としたCPL溶液を与えた。該溶液の他に、スプレー剤噴霧を併用した。該スプレー剤は、前記製造例で記載した、環状重合乳酸が固化する前にプロピレングリコール等の溶剤に溶解して製造した軟膏を更に溶剤で希釈した希釈液を、噴霧容器に充填したものである。

CPLの服用量は、当初40日間は通常のCPL粉剤換算で15 g/day、その後の140日間は同換算で10 g/dayである。

以上の服用の結果、喘息の発作は止まりその後も兆候を認めず。また、背中、顔の湿疹も消滅し痒みも治まった。

【0047】

(骨粗鬆症)

71歳女性、CPLを180日間6 g/day服用、骨密度の増加が認められる。

【0048】

(歯槽膿漏)

軟膏剤 (CPL 1 : 溶剤 1) と練歯磨とを 1 : 1 の割合で混合した CPL 練歯磨を、1 日 2 回使用で 200 g 使用した時点で出血を伴う歯槽膿漏を治癒。

CPL は歯周病菌の増殖抑制に著効を示す。

【0049】

(皮膚疾患)

水虫患部に、低粘度軟膏 (CPL 1 : 溶剤 3.5) を、1 日 2 回の塗布で約 50 g 使用した時点で水虫治癒。

【0050】

(育毛)

前記スプレー剤を頭部禿げ部に噴霧。この場合、通常 CPL 粉剤の内服と軟膏剤の塗布を併用すると、より育毛効果を高める。

具体的には、1 日 2 回スプレー (CPL 粉剤換算 10 g) と 10 g/day 服用を併用すると 50 日間程で発毛する。

【0051】

<ヒトへの CPL 適用の効果>

(人体に及ぼす CPL の作用)

CPL は研究の結果から、致死量が決定できないほど安全な物質であり、副作用もなく、正常な細胞においても存在することがわかっている。

これらのことより、健康な人体に対する CPL (6 g/day) 摂取後の検査において、経時的に行った聴診・打診・触診・視診など理学的所見にも、また血液一般・生化学的検査や尿・糞便検査値などにも影響を及ぼさないこと、さらに 6 g/day を 3～5 年長期連用した者の諸検査にも全く異常所見を認めていない。また食欲、睡眠、体重の変化、性欲など生体の基本的機能には全く影響を及ぼさず、むしろ機能の亢進を思わせる所見がみられる。

【0052】

数百名に及ぶがん患者の服用 (10～20 g/day) によって副作用の軽減、延命効果、さらには治癒を思わせる所見は殆ど全ての患者に認められている。このことは、服用する時期、期間の問題もあるが、CPL の作用の一つである生

体賦活作用[肝・腎及び消化器系の機能を高め、免疫系などを賦活し、機能改善に働くこと]などから、これらががん患者の肝・腎などの機能改善によるものであると考えられる。

そしてこのことは肝・腎障害、免疫疾患など難治性疾患に罹患した患者にも使用し得るものと考えられ、事実これらの患者にも投与して同様の好結果を得ている。

。

【0053】

ガン細胞に密着したNK細胞はまず、パーフォリンをガン細胞の壁に突き刺す。これにより穴があいたガン細胞は、内部の細胞液が漏れ始め、最後は活動できなくなり死滅する。このときに、NK細胞内にある顆粒の中から傷害作用のある液体を放出するが、この液体から、活性酸素という毒性のある酸素が発生する。

【0054】

一方、ミトコンドリアに存在するクエン酸回路に付属する電子伝達系という反応回路で、酸素から活性酸素が生み出されるが、ミトコンドリアで発生した活性酸素は細胞の中を動き、角膜をすり抜けて核内に保管されている遺伝子DNAまで到達する。

活性酸素により電子を奪われた遺伝子DNAの構造にキズが入ると、DNAを基につくられるタンパク質が異常な構造になる可能性がでてくる。タンパク質が異常となると、細胞の異常が起こり、さらには器官の働きにも問題が発生する。結果としては、細胞のガン化がもっとも深刻となる。

【0055】

また、ミトコンドリアに発生した活性酸素は細胞膜を攻撃することもあり、細胞膜は外からの情報を受け止め（受容体の役割）、その情報と細胞の中に伝達する機能ももっている。

このような役割をもつ細胞膜が活性酸素によってキズを受けると、種々の刺激に対して細胞が正常の反応を行えなくなり、情報伝達異常もかなりのダメージとなる。

これらは結果的に病気という状態につながる。生理的な老化の促進に活性酸素が関係していることがわかってきていると同時に、病的病気の状態にも活性酸素の

害が重要である。

【0056】

活性酸素の仲間であるスーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシルラジカルは、細胞内のミトコンドリアでエネルギーを生み出すときに同時に出現する。遺伝子DNA、細胞膜への障害の結果、起こってくる病気としてはガン、心筋梗塞、脳梗塞、糖尿病、アレルギー疾患などがあり、これらはいま健康を脅かすことで問題になっている生活習慣病そのものに他ならない。

このように活性酸素は、諸刃の剣の性質をもっている。このため、この活性酸素をいかに効率よく使いこなすかが健康維持、病気の克服の大きなポイントとなる。

【0057】

そして環状重合乳酸は、この活性酸素を消去する作用があることが確認されている。

このため、健康な者への投与は細胞、ひいては組織を賦活し、機能改善に働くものと思われる。

【0058】

さらに、詳細は今後の検討を待たれるが、アトピー性皮膚炎やリウマチなどに関連する免疫異常の是正、肝保護や血糖調整、筋持久力保持などに対する著しい効果が示されている。

【0059】

(ガン細胞に対するCPLの作用)

CPLの作用機序の一つとして、がん細胞のエネルギー供給を担う嫌氣的解糖系の酵素であるピルビン酸キナーゼや乳酸脱水素酵素(LDH)の活性を阻害し、特にがん細胞のLDH活性を阻害する働きが強く、形態学的にはがん細胞の細胞質の空胞化・膨化、核の崩壊・凝集化を起こし、さらには細胞膜を含む細胞全体の変性・脆弱化を来す結果、がん細胞の増殖を抑制し、消滅に導くものと言える。

これらのことは、粗面小胞体・滑面小胞体・リボゾーム・ゴルジ装置などの細胞内小器官の代謝に働きかけ、ひいては細胞の代謝の抑制に働き、蛋白・糖蛋白の

合成や細胞内の脂質代謝、イオンの移動、輸送などに影響を及ぼす結果、ATP合成はもちろんmRNAの働きも阻害し、RNAやDNAの合成、細胞内エネルギー生成にも関与するものと考えられる。すなわち、がん細胞の代謝が強く阻害されるということである。

一般に細胞が退化に陥る場合、形態学的には退行性変化がまず核に起こり、次いで細胞質に現れるものであるが、CPL投与ではがん細胞の核濃縮・崩壊・溶解などが細胞質の退行変性と相前後してみられることから、細胞内小器官の働きを強く阻害し、細胞全体の増殖機構に影響を及ぼしているものと言える。

【0060】

CPLは嫌氣的解糖系への作用に加えて、少なくともNK（ナチュラルキラー）細胞の活性に影響を与えることもわかっている。NK細胞はがん細胞を攻撃する主要な免疫細胞の1つである。

【0061】

さらに、CPLの投与量、投与期間と血液中の鉄イオン濃度との間には、明らかな相関関係が認められ、その投与量が多い程、また投与期間が長い程、血液中の鉄イオン濃度が低くなることが確認された。

このことは、CPLはその環状構造内に血液中の鉄イオンを取り込み、極めて高速で細胞分裂している癌細胞が必要とする鉄分を奪って、癌細胞を不活性化していると考えられる。

【0062】

そのほかの作用メカニズムも示唆されており、それらの総合作用としてCPLの抗癌作用が発揮されているものと考えられる。

【0063】

（CPLの他の組織に及ぼす影響）

CPLががん細胞の嫌氣的代謝課程を阻害するということは、その背景に好機的代謝課程にも何らかの働きを示すものと考えられる。その一つとして細胞内脂質代謝への影響を考え、血清及び各臓器・組織内のトリグリセライドなどの代謝課程に及ぼすCPLの摂取の影響を検討した。

【0064】

CPLの摂取は脂質代謝系に影響を与え、特にトリグリセライドの脂肪酸組成を変え不飽和化を起こすこと、さらに細胞を構成するリン脂質の組成に変化を来すことは、筋トレーニングに何らかの影響を及ぼすものと考えられ、CPLが筋持久性保持に働くものと解された。

【0065】

我々の体を動かしている骨格筋には赤筋と呼ばれるものと白筋と呼ばれるものがある。白筋は一般的に体の表面に近いところに分布し、急激な働きをするが、疲労しやすく、赤筋は骨格に近い深い部分にあり長い持続性の収縮に適した筋である。赤筋の代謝は有酸素的で酸化酵素活性が高く、白筋は解糖系酵素活性が高い。

筋小胞体に存在する Ca^{++} が筋収縮に関係があり、膜電位の変化によって Ca^{++} が遊離し、 Mg-ATP の存在のもとに収縮反応の調整にあずかっているものと思われる。筋収縮の直接エネルギー源にはATPのほかにADP・AMPが必要なことも明らかにされている。筋収縮の化学的変化を起こす源は蛋白質、脂質及び糖質の分解であり、特に筋のエネルギー源は後二者に存在している。

解糖課程でグリコーゲン・ブドウ糖からピルビン酸まで代謝される間は、無酸素的に行われている。グリコーゲンの解糖を促進させるのは無機リンであり、この間にATPが産生される。筋収縮ではATPがエネルギー源として利用され、酸素が供給されないと乳酸になるが、これが酸素にあうとグリコーゲンに再合成される。脂質はグリセリンと脂肪酸に分解され、アセチルCo-Aを介してTCAサイクルに入り、ATPが作られる。

【0066】

CPLの作用機序の一つとして細胞内小器官の働きを活性化し、解糖系、TCAサイクル、組織の呼吸系に働き、ATPなどの産生に深く係わっていることから、CPLは筋持久性保持に必要なものと考えられる。これら骨格筋に限らず平滑筋と呼ばれる消化管などに分布する不随意筋の収縮、さらには心筋などの収縮・細胞代謝にも、CPLは必要なことが分かってきている。

【0067】

さらに難治性疾患に罹患した患者のCPL摂取中、下痢などに苦しむ者で便通

の改善が認められ、中には便秘が改善したものもあった。そこで、一般の便秘に悩む者も摂取し、排便が好転、緩下剤の服用もなくなったということは、便秘の原因でもある腸管の運動・吸収といった面への改善も考えられる。

生化学的・細胞学的にも細胞内小器官の機能の改善、特に脂質代謝を含め細胞内代謝の改善がみられ、吸収された物質が門脈を経て肝臓に取り込まれ、肝臓での分解・合成・蓄積など、これらの機能の改善、さらには全身の機能改善が考えられる。

【0068】

このようなことから、CPLは各代謝課程に働き、健康な人の正常な細胞・組織に対してはその機能の亢進に働くと言える。免疫系疾患や肝・腎機能障害、さらには、内分泌性疾患、悪性腫瘍を含む難治性疾患に罹患した者には、異常な代謝課程への阻害に選択的に働き、正常な細胞・組織の機能を賦活することによって、その症状の軽減・改善に影響を与えるものと考えられる。

【0069】

(CPLの機能性食品——細胞賦活剤——としての役割)

CPLは生体の状態に応じて細胞から分泌される一種の生体防御反応と考えられるが、その分泌には限度があると思われる。そこで、生物活性がまったく同一のものを合成し、それを体内に入れることにより細胞機能を改善し、正常な細胞ではその機能を高め、細胞の活性化を促し、異常な細胞に対してはその代謝過程を阻害し、細胞を変性に陥らせることなどから、健康を保ち、疾患に罹患しないためにも、そして疾患を克服し、健康な体に回復させるためにも必要なものと考えられ、さらには研究結果から、予防医学、スポーツ医学への応用も期待されている。

【0070】

(磁気波動共鳴分析器MIRSの測定値からみたCPL)

物質はすべてC, H, Oなどの原子で構成され、それぞれの原子は異なった磁気波動を発しており、生体の臓器やそれを構成する細胞、食品などの物質からも原子の波動が集合して固有の磁気波動が発せられている。

MIRSはこれらの微弱な波動をキャッチしたり、その波動の乱れの程度から生

体機能の健全な状態や疾病の程度を推測したり、食品などの物質から発する波動が生体に適合するかどうかを推測することができる。このように生体や物質の状態を原子レベルで見分けられることから、食品などの開発、有効性や副作用の評価、生体に有害な環境化学物質の選別、さらに医学的に臨床診断にも応用され始めている。

そこで、健康食品としてCPL（環状重合乳酸）について調べた。また、肺癌患者についてCPL服用前後のMIRS値の変化を調べた。

MIRSで測定したCPLの計測値を図14に示し、肺癌患者のMIRS計測値の変化を図15に示し、磁気波動共鳴分析の計測値による生体活性の判定基準を図16に示す。

CPLについてはMIRS値は全般的に高く、物質と生体の波動がよく共鳴すること（生体適合性・有用性が高いこと）が示唆された。事実、CPLを服用することにより肺癌患者のMIRS値が著しく上昇し、生体活性度の改善が確認された。

【0071】

<ウシに対する適用例>

（乳房炎）

乳房炎に対するCPLの投与方法には、①経口投与単独②CPL軟膏剤50ccとデキサメゾン5cc混入注入後PLテスト③経口投与とCPL軟膏剤との併用の3種類がある。

CPL50グラム（粉末）を水に溶き強制経口投与、2～5日にて完治。

口投与で反応がない場合、CPL軟膏剤50ccとデキサメゾン5cc混入注入後PLテスト（一）。

CPL50グラム（粉末）経口投与と軟膏剤を併用、4日後に完治。

普通に抗生物質を使用した場合、治癒後1週間程度搾乳出荷できない状況にあり、金額にして1頭当たり7～10万円の損害を及ぼす。

しかし、CPLと抗生物質との併用の場合、大体2～5日で搾乳出荷することができ、損害も減少する傾向にあった。

また、CPLのみを投与した治療にあつては、治療しながらも健康な他の乳房は

搾乳できる結果を得た。したがって、酪農経営の経済性にも貢献できると考えられる。

【0072】

(分娩前、ダウナー予防)

CPL 50 g/day を分娩予定 3～5 日前より投与。分娩 5 日前から CPL 50 g/day を投与した牛は、分娩も順調で、子牛の成長を助ける効果がうかがえる。また、分娩後において乳房炎の防除の役割も確認できた。

【0073】

(ケトージス (過肥症候群))

分娩前 10 日間 イソチオール 100 g/day 投与、分娩後 7 日間 CPL 100 g/day、併せて イソチオール 50 g/day 投与、発症時の GOT、 γ GTP はそれぞれ 549、100 であったものが、快復時のそれはそれぞれ 83、35 と著しく低下していた。

【0074】

(肺炎)

CPL 20 g/day 1～2 日間投与、ビクタスを併用して快復。

【0075】

(子牛の下痢)

代用乳への移行時に下痢を発症した子牛に CPL 20～30 g/day 投与、3 日前後に完治。

子牛にあっては、代用乳への移行時に下痢を起こすことが多く、この下痢が牛の成長を著しく阻害し、それによる損害も多大といわれる。

【0076】

(細菌性の下痢)

搾乳牛 40 頭ほどの牛群において、細菌性の下痢が始まり、当初の 4 頭から次々と感染が始まったが、感染・発症した乳牛すべてに CPL 50 g/day を投与、さらに重傷牛 3 頭にはネオトル 100 g/day を併用投与した。その結果、ほとんどの感染牛は大体 2 日後に完治、重傷牛も 4 日後に治癒した。また、その間、下痢状態にあっても変わることなくエサを食べ、搾乳量の減少もなかった。

【0077】

(罹病予防)

CPL 10～20g/day 投与すればよい。

CPLを子牛の生後4～5日間、20グラムずつ飲ませておけば下痢の防除も示唆できる。例えば下痢を起こしてもCPLを飲ませた子牛は、下痢は自然に治癒し、元気に成長した。

【0078】

(CPLの作用)

表1、表2において、CPK（筋肉酵素）の数値からみられるように、CPKの数値が著しく高い牛群においてCPL投与により極めて低い平均値内への変化がみられる。血液のスクリーニング検査において何らかの異常炎症の解消を示唆するものである。

一方、他の血液反応WBC、GOT、TCHOにおいては、特に変化みられなかった。

すなわち、CPL投与においては、異常細胞に対処するが、正常細胞には何ら影響しない。このことは、正常細胞に対する活性作用を期待できるものであり、一切の副作用がないことを示唆するものである。

【表1】

923 (乳房炎)	血液検査	血液生化学検査				PLテスト				所見
		WBC($\times 10^3$)	GOT(U/l)	TCHO(mg/dl)	CPK(U/l)	①	②	③	④	
正常値(文献値)		40～120	32～105	60～290	20～320					
投与前	4月20日	101	123	247	563	+	+	+		PLは4月17日に実施
投与開始	30日									(スペクトラゾール5/2～5/4)
	5月3日	111	107	255	203					
	7日	97	81	208	133	+	+	+	+	PLは5月8日に実施
投与最終日	10日	110	107	259	121					

【表 2】

901 (スクリーニング)	血液検査		血液生化学検査		PLテスト				所見
	WBC($\times 10^3$)	GOT(U/l)	TCHO(mg/dl)	CPK(U/l)	①	②	③	④	
正常値(文献値)	40~120	32~105	60~290	20~320					
投与前 4月20日	97	134	255	819					
投与開始 30日									
5月3日	96	128	266	82					
7日	94	116	245	97					
投与最終日 10日	71	115	286	113					

【0079】

(ウシへのCPL適用の効果)

牛の乳房炎および他の疾病にCPLを使用することにより、今までにない好結果を得た。CPLを単体として使用することはもちろんのこと、他の薬剤と併用することで相乗効果を生み、また、抗生物質の副作用すら押さえ込んでしまうことが牛に対する一連の治療によって解明された。

CPLは、異常細胞や悪性細胞を自滅させ免疫機能に活力を与え、あらゆる疾病をも克服するものである。すなわち、感受性が高く、敏感な牛などにあっては、同じほ乳類の分類の中でも、それ以上の効果と可能性が示唆できるものである。獣体が人体の十数倍だから、使用量も人体の数十倍必要と考えられるが、使用量は人体のそれとほぼ同量である。なぜなら、CPLの細胞賦活作用は細胞と物質の分子レベルによるからである。

牛の疾病に関する早期発見・早期治療と予防にCPLを導入することにより、従来の治療に比べ短期治療が可能となり、さらに感染防御機能を促進し、これら疾病による損害に対しての改善の可能性が示唆された。つまり酪農経営における経済効果までにも好影響をもたらすといえる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 L-乳酸オリゴマーの製造装置の正面図を示す。

【図2】 同装置の平面図を示す。

【図3】 同装置の左側面図を示す。

【図 4】同装置の左側面図を示す。

【図 5】環状重合乳酸の低重合度での分子構造モデルを示す。

【図 6】環状重合乳酸の高重合度での分子構造モデルを示す。。

【図 7】子宮筋腫の超音波検査結果。

初期状態（約 5 センチの卵巣嚢腫、嚢腫内の一部に突出部位があり悪性であることが疑われた）（写真①）。

【図 8】CPL 30～40 g/day 服用____週間後（約 4 センチにまで縮小）（写真②）。

【図 9】手術前のMRI 検査で嚢腫消滅、手術の必要なし（写真③）。

【図 10】卵巣嚢腫の超音波検査結果。

初期状態（卵巣が 6 センチほど腫れている）（写真④）。

【図 11】3 週間後（6.5 センチとますます腫れている）（写真⑤）。

【図 12】2 週間CPL 投与後（嚢腫が 4 センチ弱）（写真⑥）。

【図 13】投与続行さらに 2 週間後（卵巣の腫瘍がきれいに消えている）（写真⑦）。


【図 14】健康食品・医薬品の磁気波動共鳴分析の結果を示す。

【図 15】肺癌患者のCPL 服用前後の磁気波動共鳴分析の結果の変化を示す。

【図 16】磁気波動共鳴分析の計測値による生体活性の判定基準を示す。

【符号の説明】

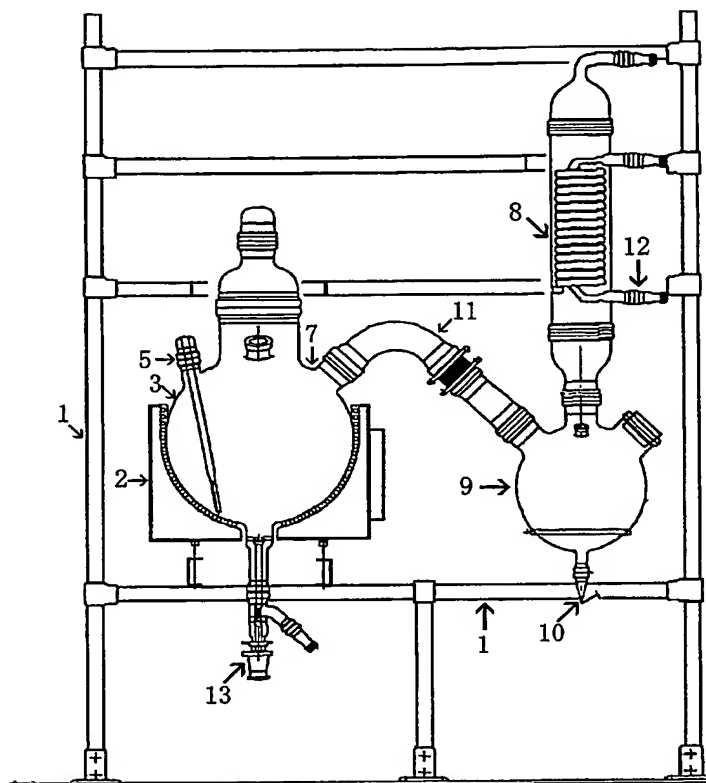
- 1 支持枠
- 2 マントルヒータ
- 3 球形容器本体
- 4 L-乳酸投入口
- 5 温度計挿入口
- 6 窒素ガス直噴ノズル挿入口
- 7 排気口
- 8 蒸留塔
- 9 蒸留水貯留部
- 10 ドレインバルブ

- 
- 1 1 接続管
 - 1 2 冷却コイル
 - 1 3 取出口
 - 1 4 温度計
 - 1 5 窒素ガス噴出ノズル

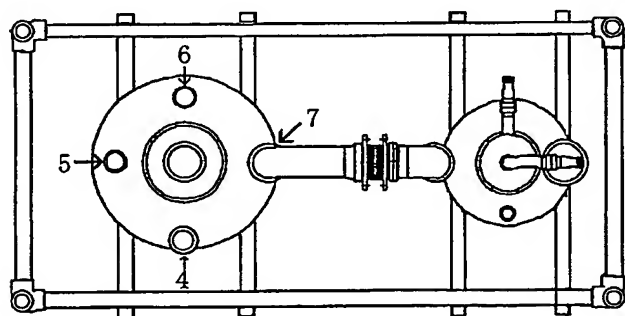
【書類名】

図面

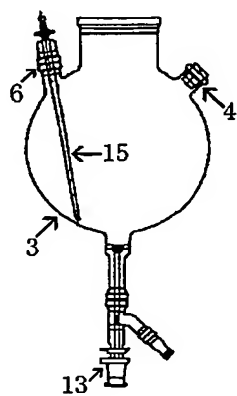
【図 1】



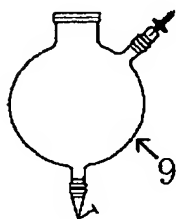
【図 2】



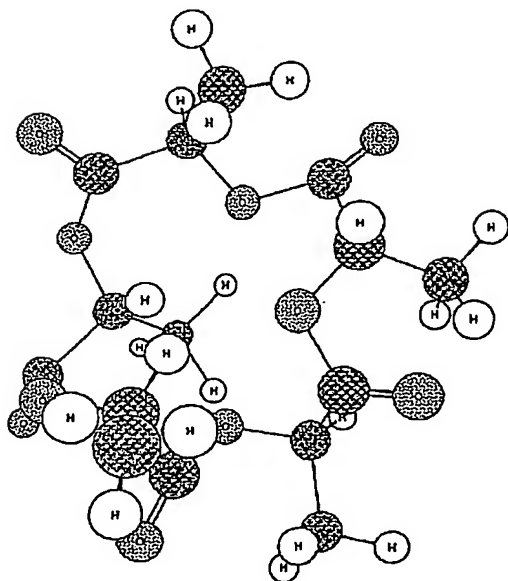
【図 3】



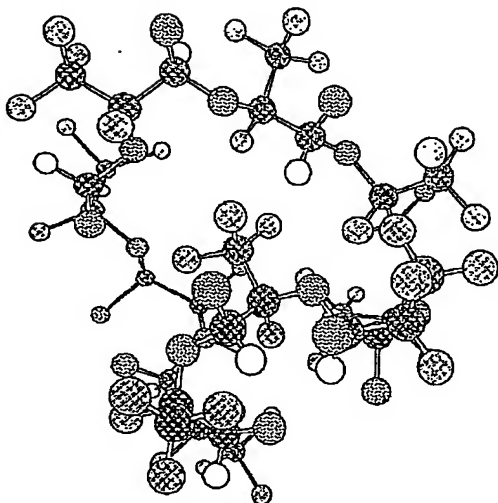
【図 4】



【図 5】

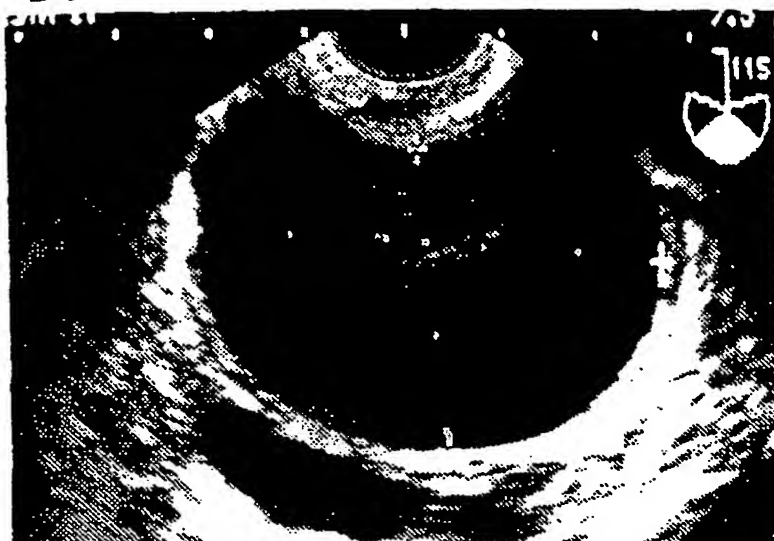


【図6】



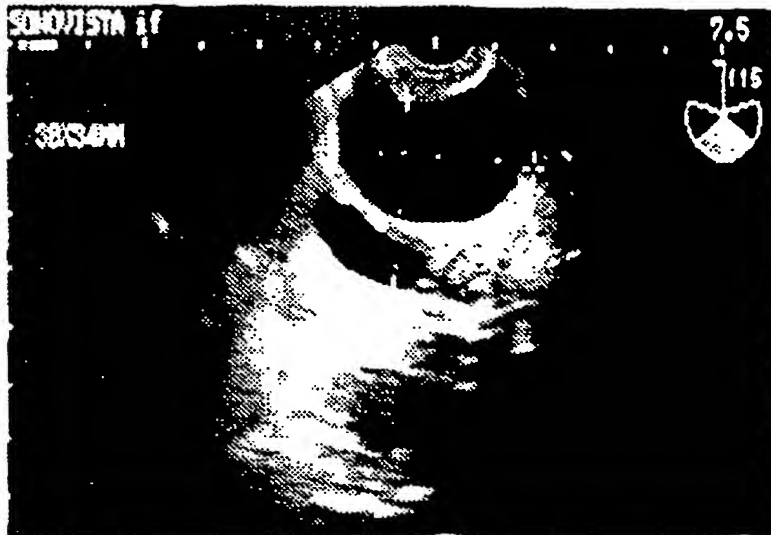
【図7】

写真(1)



【図8】

写真②



【図9】

写真③



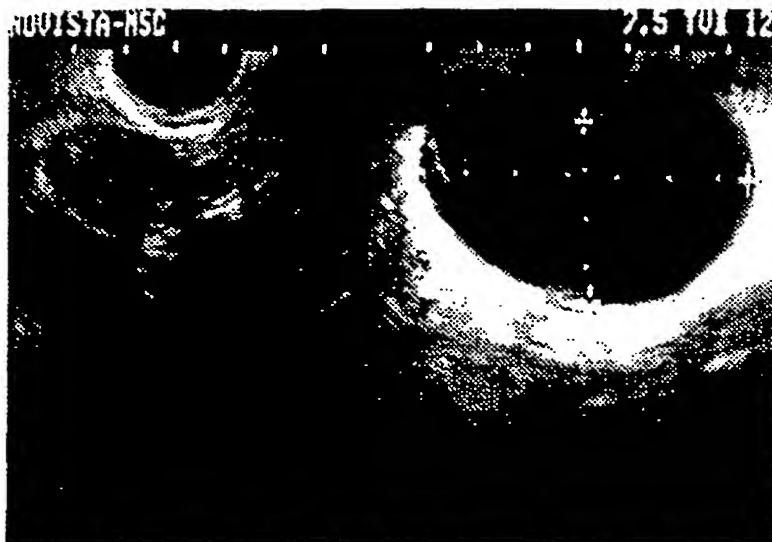
【図 10】

写真(4)



【図 11】

写真⑤



【図 12】

写真⑥

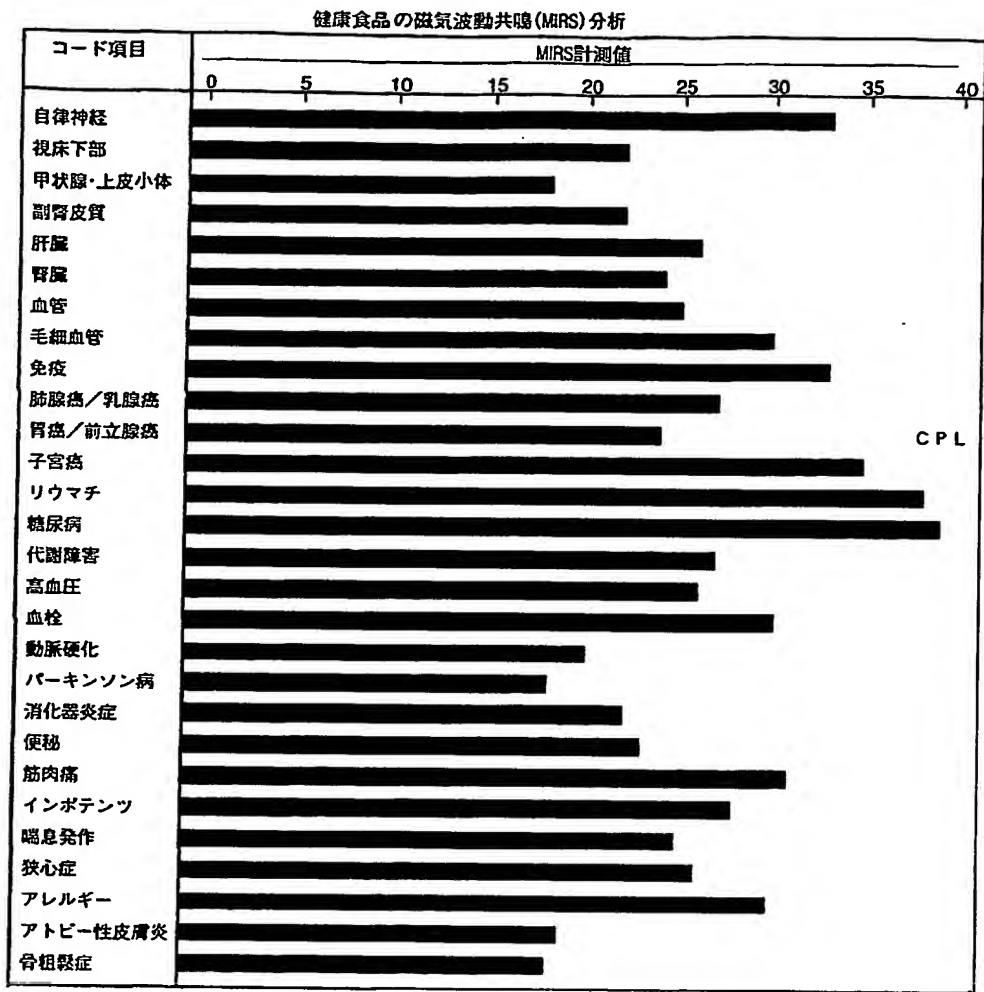


【図 13】

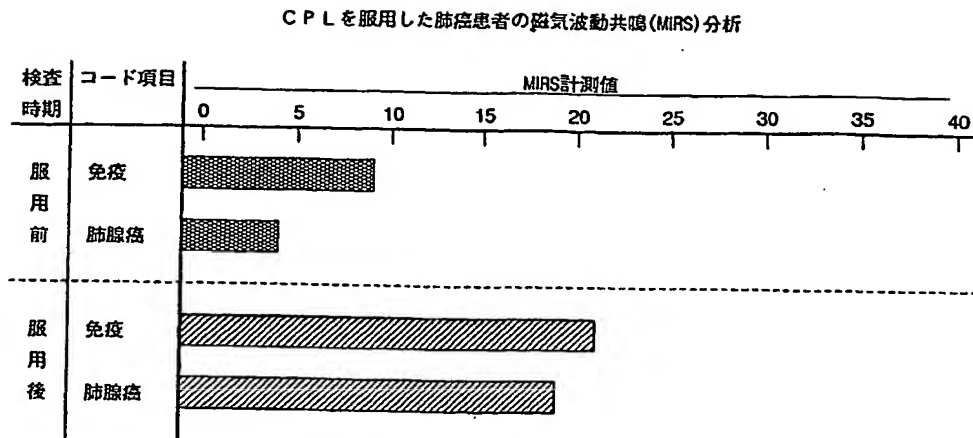
写真⑦



【図 14】



【図 15】



【図 16】

計測値	判定基準
-21 ~ 4	極端に生体活性度が低い状態 何らかの異常が発生している可能性がひじょうに高い
5 ~ 9	生体活性度が低い傾向にある 異常が発生する方向に向かっている状態
10 ~ 14	通常の生体活性状態
15 ~	生体活性状態がひじょうに良好な状態

【書類名】要約書

【課題】生体適合性が高く、ヒトを含む哺乳動物の細胞を活性化する細胞賦活剤、細胞賦活剤製造方法及びその装置を提供すること。

【解決手段】容器中に触媒非存在のL-乳酸液を導入する工程と、前記L-乳酸液中に不活性ガスを直接噴射しつつ、L-乳酸の沸点を超える温度まで段階的に昇温して脱水重合して環状重合乳酸を得る工程と、得られた環状重合乳酸を前記容器から排出する工程と、からなる方法により製造された細胞賦活剤を用いて、ヒトを含む哺乳動物の細胞を活性化するとともに悪性腫瘍を死滅させ、ヒト及び哺乳動物特に経済動物の育成、健康増進を図る。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-320570
受付番号	50201662484
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成14年11月 5日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年11月 1日

次頁無

特願2002-320570

出願人履歴情報

識別番号

[596038401]

1. 変更年月日 1996年 2月15日
[変更理由] 新規登録
住所 福岡県田川郡川崎町田原1121番地
氏名 長主 陽一朗
2. 変更年月日 2002年 1月11日
[変更理由] 住所変更
住所 神奈川県厚木市幸町9-15
氏名 長主 陽一朗

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.